2

# Beitrag zur Lehre von der Metastasenbildung beim Carcinom.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doktorwürde

der hohen medicinischen Fakultät

der

königlichen Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

im Februar 1893

vorgelegt von

Karl Frank,

approb. Arzt aus Erlangen.

ERLANGEN.

K. b. Hof- und Univ.-Buchdruckerei von Fr. Junge (Junge & Sohn).

1893.

# Beitrag zur Lehre von der Metastasenbildung beim Carcinom.

**Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung der medicinischen Doktorwürde

**der hohen medicinischen Fakultät**

der

**königlichen Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen**

**im Februar 1893**

vorgelegt von

**Karl Frank,**

approb. Arzt aus Erlangen.



ERLANGEN.

K. b. Hof- und Univ.-Buchdruckerei von Fr. Junge (Junge & Sohn).

1893.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät zu Erlangen.

Referent: Herr Professor Dr. v. Zenker.

Seinen lieben Eltern

in herzlicher Verehrung und Dankbarkeit

gewidmet

**vom Verfasser.**

Für das Verständniss der Entstehung der Geschwulstmetastasen im Allgemeinen kommen heutzutage hauptsächlich 2 Theorien in Betracht. Es sind dies 1) die sogenannte Infektionstheorie und 2) die Verschleppungstheorie. Virchow war der Erste, welcher die Infektionstheorie, wenn auch noch nicht in der Ausdehnung, die sie in neuerer Zeit gewonnen hat, lehrte. Er hielt die primäre Geschwulst für „eine Art von Infektionsherd", von dem aus „bestimmte schädliche Stoffe" sich weiter verbreiten könnten und so in andere Organe gelangten, in denen dann ihre inficirende Wirkung zur Geltung käme. Diese schädlichen Stoffe dachte sich Virchow als Flüssigkeiten als „Säfte", die in der Muttergeschwulst erzeugt, wenn sie in andere Organe gelangten, deren Gewebe zu heterologer Wucherung anregten. Auch Virchow giebt zu, dass unter Umständen morphologische Bestandteile — Zellen — vom primären Herde aus verschleppt werden könnten, er bezeichnet diese verschleppten Zellen als Träger der schädlichen Säfte, die nicht etwa aus sich selbst die neuen Geschwülste hervorbrächten, sondern das vorhandene Gewebe zur Geschwulstbildung anreizten; d. h. also eine Metaplasie des Gewebes, eine Umwandlung in Geschwulstgewebe veranlassten.

In ausgedehnterem Masse als von Virchow wurde die Infektionstheorie in neuerer Zeit von denen ausgebildet, welche die Ausbreitung der Geschwülste — die Metastasenbildung — mit den eigentlichen Infektionskrankeiten

verglichen. Wie man ja heutzutage als Ursachen der Infektionskrankheiten die schädliche Thätigkeit gewisser Mikroorganismen annimmt und bei jeder einzelnen Infektionskrankheit bestrebt ist, den für sie charakteristischen Mikroorganismus nachzuweisen und zu fixiren, so hat man auch versucht für die Geschwülste, welche zur Metastasenbildung geneigt sind, einen specifischen Bacillus zu finden.

Wir werden später sehen, dass man speciell beim Carcinom dies versucht hat und auch schon, wie sich aber bald herausstellte, fälschlich den Krebsbacillus entdeckt zu haben glaubte.

Die zweite Theorie, welche bei der Frage über die Entstehung der Geschwulstmetastasen in Betracht kommt, ist die sogenannte Verschleppungstheorie. Nach dieser Theorie werden durch die Blut- oder Lymphbahnen kleine Geschwulstteile vom primären Herde aus in andere Gewebe oder Organe embolisch verschleppt und diese dort abgelagerten Partikelchen haben die Fähigkeit an ihrem neuen Aufenthaltsorte sich zu vermehren, zu wachsen und so an dem Orte der Ablagerung zu einer neuen Geschwulst anzuwachsen, welche der primären Geschwulst hinsichtlich ihres histologischen Aufbaues und ihres Charakters vollkommen analog ist.

Wenn wir nun auf die Lehre von der Metastasenbildung speciell beim Carcinom zu sprechen kommen, so sehen wir, dass auch für dieses vor allem die beiden angeführten Theorien in Betracht kommen.

Nach der von Virchow vertretenen Infektionstheorie würde die metastatische Ausbreitung des Carcinomes in der Weise stattfinden, dass die verschleppten Säfte oder auch die schädliche Säfte verschleppenden Zellen oder Geschwulstpartikelchen das Gewebe, in welches sie verschleppt werden, zu einer metaplastischen Umwandlung in epithelioides d. h. in Krebsgewebe anregten.

Diejenigen, welche die Infektionstheorie in der Weise ausbildeten, dass sie die Geschwülste als das Produkt eines specifischen Mikroorganismus ansahen, mussten natürlich auch für das Carcinom nach einem diesem speciell zukommenden Bacillus suchen. In der That glaubte auch vor einigen Jahren Scheuerlen den specifischen Krebsbacillus entdeckt und dadurch die Richtigkeit dieser Theorie bewiesen zu haben. Aber schon bald stellte sich heraus, dass dies ein Irrtum war, dass nämlich der von Scheuerlen als Krebsbacillus bezeichnete Mikroorganismus ein ziemlich häufig vorkommender, unschädlicher Fäulnisspilz war.

Ebensowenig haben die neuerdings wieder aufgekommenen Forschungen nach tierischen Krebsparasiten bis jetzt zu einem positiven Ergebniss geführt.

In seiner Monographie über das Cylinderepithel-Carcinom des Magens und Dickdarmes hat Hauser die Unhaltbarkeit der Infektionstheorie sowohl in der von Virchow vertretenen Fassung als auch in der weiter ausgebildeten Form auf das Überzeugendste nachgewiesen. Es ist hier nicht der Ort, auf die von Hauser angeführten Beweisgründe näher einzugehen; es genüge, darauf hinzuweisen, dass bisher auch alle sonstigen Befunde von Mikroorganismen in Geschwülsten und speciell beim Carcinom zu Gunsten der Infektionstheorie nicht haben verwendet werden können.

Nach Hausers Untersuchungen kann es keinem Zweifel mehr unterliegen, dass wenigstens für die Metastasenbildung beim Carcinom die sogenannte Verschleppungstheorie allein in Frage kommen kann, dass nämlich die Krebsmetastasen lediglich aus einer Wucherung von dem primären Herde losgerissener Geschwulstzellen, nicht aber aus einer metaplastischen Wucherung des Lokalgewebes hervorgehen.

Über die hier in Betracht kommenden Verhältnisse können nur fortgesetzte, systematische Untersuchungen Aufklärung schaffen, immerhin ist es für die Klärung der Frage von besonders hohem Wert, Fälle genau zu untersuchen und mitzuteilen, bei denen die Wege, auf welchen die Ausbreitung der Geschwulst zu Stande kam, nicht die gewöhnlichen sind, bei denen nur eine genaue Berücksichtigung aller einschlägigen Momente eine Erklärung bringt. Zu diesen Fällen gehören vor allem solche, bei denen die Ausbreitung in den verschiedensten Organen, sowohl des grossen als kleinen Kreislaufes erfolgte.

Ein solcher Fall liegt dieser Arbeit zu Grunde.

M. E., 53 Jahre alter Förster aus Hemhofen.

Patient trat am 10. Juli 1891 in die chirurgische Klinik des Herrn Professor von Heineke ein.

Im Folgenden die Krankengeschichte:

Patient ist ein äusserst heruntergekommener, blasser, sehr langer Mensch; er giebt an, dass er schon seit etwa einem Jahre Beschwerden beim Essen habe, dass beiläufig etwa seit $^1/_4$ Jahre feste Dinge immer wieder heraufkommen und dass seit 4 Wochen auch Flüssiges oft nicht mehr in den Magen gelange. Vor 4 Wochen erhielt Patient deswegen von der medicinischen Poliklinik eine Magensonde, die er sich selbst einführte; vor 4 Tagen trat nun plötzlich eine heftige Blutung ein und ist Patient seitdem nach seiner Aussage ohne jede Nahrung.

Es gelingt noch, ihm am Abend nach seiner Aufnahme durch eine dünne Sonde etwas Wein und Milch beizubringen. Das Hinderniss sitzt unmittelbar über der Cardia; bei der Einführung der Sonde kommt es wieder zu einer geringen Blutung; ein kleines mitabgehendes Gewebsstückchen erweist sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Carcinom. An der Körperoberfläche des Patienten finden sich zahlreiche sehr auf Carcinom verdäch-

tige Knoten im Unterhautbindegewebe, ebenso findet sich ein warzenartiger Knoten am linken Ohr.

Da alle weiteren Versuche, dem Patienten etwas Nahrung beizubringen, vergeblich sind, wird am 11. Juli die Ösophagotomie gemacht, die sehr leicht von Statten geht. Die Operation wird nach der üblichen Methode in der Weise vorgenommen, dass am vorderen Rande des linken Sterno-Cleido-Mastoideus ein Einschnitt mit Eröffnung der Speiseröhre und circulärer Anheftung der Speiseröhrenwandung an den Operationsschnitt gemacht wird; es gelingt nun leicht einen englischen Katheter einzuführen, wodurch die Ernährung besorgt wird.

Am 12. Juli ist es bereits möglich, ein etwa kleinfingerdickes Gummirohr in den Magen einzuführen, da aber dabei Blutung eintritt und das Rohr dadurch verstopft wird, so ist die Ernährung wieder erschwert. In der Nacht wird Patient sehr unruhig; dann tritt um 2 Uhr Morgens der exitus letalis ein.

Die klinische Diagnose lautet auf Strictura oesophagi carcinomatosa.

Bei der am 13. Juli 1891 stattfindenden Autopsie ergab sich folgender Sektionsbefund:

Leichendiagnose:

Carcinoma oesophagi cingulare des mittleren und unteren Drittels. Carcinomatose der Leber, Pleura, der Lungen sowie der mediastinalen und epigastrischen Lymphdrüsen, des Unterhautzellgewebes, der Rippen, des Schädeldaches, der Dura mater und des Dünndarmes.

Aspirationspneumonie im rechten Oberlappen.

Ösophagotomiewunde; jauchige Phlegmone in der Operationsgegend.

Sektionsprotokoll:

Männliche Leiche, sehr gross, von sehr schlechtem Ernährungszustande, schlankem Körperbau. Auf dem Rücken

nur wenige bläuliche Todtenflecke, Todtenstarre wenig vorhanden. Haut gelblich-grau, sehr schlaff. An zahllosen Stellen des Rumpfes und der oberen Extremitäten allerkleinste gegen Cutis und Unterlage verschiebliche bis zu kirschkerngrosse, flache Tumoren, welche sich leicht ausschälen lassen und eine grau-gelbliche etwas granulirte Schnittfläche zeigen.

Am hinteren, linken Ohrwinkel ein 3 cm langer etwa $^1/_2$ cm hoher, teilweise pilzförmig überhängender, von Epidermis überzogener, gegen die Unterlage verschieblicher, mit der äusseren Haut verwachsener Geschwulstknoten von warziger Oberfläche. Am Hinterhaupt ebenfalls mehrere etwas grössere unter der Cutis gelegene Knoten. Am vorderen Rande des linken Sterno-Cleido-Mastoideus eine 6 cm lange am oberen und unteren Winkel durch Nähte vereinigte und in der Mitte klaffende Operationswunde. Der mittlere Teil der Wundränder ist durch Nähte an die Unterlage geheftet und hierdurch ein Gang gebildet, durch welchen die Sonde vom untern Rand des Ösophagus aus 9 cm in die Tiefe dringt. Die Umgebung der Operationswunde namentlich links grünlich verfärbt. Bei Druck auf die Wundränder entleert sich etwas missfarbiger Eiter, an den Wundrändern in grünlich-schwärzlichen Massen haftend. Am vorderen, knöchernen Bogen der 7. Rippe ein länglicher, scheinbar unter dem Periost sitzender, in die Knochensubstanz tief eindringender Geschwulstknoten.

Fettpolster fast völlig geschwunden. Muskulatur röthlich-braun, mässig entwickelt. Die Weichteile in der Umgebung der Ösophagotomiewunde teils blutig infiltrirt, teils jauchig zerfallend. Das retropharyngeale und retroösophageale Zellgewebe sehr stark eitrig infiltrirt und ebenfalls teilweise verjaucht. Ein auf der 6. Rippe gelegener, grosser, flacher Knoten ebenfalls mit dem Periost zu-

sammenhängend und in den Knochen eindringend; Knochensubstanz grösstenteils durch den Tumor ersetzt.

Brust: Beide Lungen teils durch strangförmige Adhäsionen, teils durch in der Pleura sitzende Knoten mit der Costalpleura verwachsen. In beiden Pleurahöhlen nur wenige Tropfen klarer, gelblicher Flüssigkeit. In der Pleura costalis namentlich links mehrfache teils in die Rippenknochen teils in die Interkostalräume eindringende bis etwa kirschkerngrosse Tumoren. Ausserdem die Pleura pulmonalis beiderseits dichtbesetzt mit kleinsten bis 10pfennigstückgrossen, leicht prominirenden, scharf umschriebenen, ziemlich derben, gelblich-grauen Knoten von ebensolcher Schnittfläche, welche teils nur in der Pleura sitzen, teils auch einige mm. weit in die Lungensubstanz eindringen. Im Lungengewebe selbst nur vereinzelte, in der Umgebung der grösseren Gefässe sitzende, dieselben oft halbmondförmig umgebende und teilweise in sie hineinwuchernde ebensolche Knoten. Lungengewebe vollkommen lufthaltig; in den unteren Teilen sehr stark ödematös und blutreich, in den oberen Teilen blutärmer. Im rechten oberen Lappen mehrere teils luftleere, teils luftarme Herde, welche leicht granulirt sind und feuchte Schnittflächen zeigen, von welchen sich trüber, nur wenig schaumiger Saft entleert. Im Herzbeutel etwa $^1/_2$ Tasse klarer, gelblicher Flüssigkeit. Im hinteren Mediastinum mehrfache, pflaumengrosse, derbe Knoten, welche gegen das Pericard andrängen. Epicard glatt und spiegelnd, mit einigen Sehnenflecken, ziemlich fettarm.

Herz: Linker Ventrikel kontrahirt, rechter erschlafft mit Leichengerinnsel ausgefüllt.

Pulmonal-, Tricuspidal- und Mitral-Ostium normal. Aortaklappen untereinander verwachsen, etwas verkürzt und sehr stark verkalkt.

Muskulatur ziemlich derb, bräunlich, normal dick. Endocard beiderseits normal.

Schilddrüse: Rechts: Substanz grösstenteils durch einen kleinkirschgrossen, gelblich-grauen, dicht granulirten Knoten verdrängt; links normal.

In der Umgebung der Operationswunde mehrfache Tumoren. Weichteile unter der Operationswunde ebenfalls grünlich-gelb verfärbt, ziemlich stark eitrig infiltrirt. Die Operationswunde dringt etwas unterhalb des Ringknorpels in die Speiseröhre ein. Die Speiseröhre im oberen Teile für den Zeigefinger nur mit Mühe durchgängig, dieselbe ist hier von links her durch einen scheinbar von aussen gegendrängenden den Ösophagus fast ringförmig umgebenden im Ganzen hühnereigrossen Tumor eingeengt. Unterhalb desselben mehrfache über kirschgrosse Tumoren, welche die Schleimhaut überragen und das Lumen verengen.

Bereits oberhalb der Gegend der Bifurkation der Trachea ist das Lumen der Speiseröhre für den Zeigefinger nicht mehr durchgängig, jedoch für eine Sonde mittlerer Dicke noch passierbar. Die Schleimhaut gegen den mittleren und unteren Teil der Speiseröhre bis herab an die Cardia in einen wurstartigen circa 13 cm langen, äusserst harten Tumor umgewandelt. Auch die Aorta ist von Geschwulstknoten umgeben.

Oberhalb der beginnenden starken Verengerung findet sich das Speiseröhrenlumen ausgefüllt mit Cruorgerinnsel. Die ganze Speiseröhrenwand ist in der erwähnten Ausdehnung in ein circa 2 cm dickes nnd 13 cm langes Rohr umgewandelt, dessen Innenfläche teilweise leichte Ulcerationen zeigt. Von oben aus überzieht die Schleimhaut noch eine Strecke weit mit zahlreichen warzigen Verdickungen den Tumor, um sodann in demselben aufzugehen. Die Ulcerationen reichen nirgends weit in die Tiefe.

Die Oberfläche des Tumors ist mit missfarbigen, schmutzigen Massen bedeckt.

Bauch:

Magen: Cardia vollkommen frei, unterhalb derselben, sowie in der kleinen Curvatur und am Leberhilus sehr zahlreiche, krebsig entartete Drüsen. Unterhalb der Cardia in der Schleimhaut mehrere in senkrechter dem Verlaufe des Ösophagus entsprechender Richtung verlaufende, teils hämorrhagisch verfärbte Substanzverluste mit teilweise unterminirten Rändern, zwischen welchen unterminirte Brücken erhalten sind. Im Übrigen die Schleimhaut blass, normal.

Leber: Durch zahlreiche Geschwulstknoten in allen Durchmessern stark vergrössert.

Rechter Lappen mit dem Zwerchfell bindegewebig verwachsen. Kapsel bräunlich durchscheinend, glatt durch sehr zahlreiche kleinste bis hühnereigrosse Tumoren stark vorgewölbt. Serosa in der Peripherie der Knoten stark injicirt. Auf dem Durchschnitt findet sich das Parenchym dicht durchsetzt von Geschwulstknoten und ist von gelblich-grauer Schnittfläche.

Linker Lappen etwas geringer durchsetzt; die untere Fläche des linken Leberlappens ist mit dem Magen und mit darunter liegenden krebsigen Drüsen verwachsen. Auch im Pfortadergebiete finden sich Knötchen und ferner zeigt sich an einzelnen Stellen ein Durchbruch der Tumoren in die Lebervenen. Auch an der Innenfläche der Vena cava finden sich Knötchen.

Das erhaltene Leberparenchym zeigt geringen Fettgehalt, gelblich-braun, ziemlich blutarm, Schnittfläche mit deutlicher Läppchenzeichnung.

Milz: sehr schlaff und klein, sonst normal.

Beide Nieren ebenfalls sehr klein und schlaff, auf dem Durchschnitte die Rinde leicht getrübt.

Pankreas normal.

Harnblase enthält wenig klaren Urin. Hoden normal.

Einzelne retroperitoneale Lymphdrüsen ebenfalls carcinomatös entartet.

Magen: Schleimhaut im Ganzen normal. Dünndarm: Serosa stellenweise stärker injicirt, grösstenteils, ebenso wie die Schleimhaut, blass. Am Dünndarm 3 gegen das Lumen vordringende, an der Schleimhautfläche ulcerirende, kirschkern- bis kleinhaselnussgrosse Geschwulstknoten, deren Oberfläche an den Rändern um die Ulcerationen herum noch deutlich mit Schleimhaut überkleidet ist, welche jedoch nicht mehr gegen den Tumor verschiebbar ist.

Kopf: Über dem Sinus longitudinalis anterior findet sich ein Knoten, der offenbar vom Knochen ausgeht und in die Dura mater hereinreicht. Kopfbefund im Übrigen negativ.

Wie sich aus dem Sektionsprotokoll ergiebt, handelt es sich in unserem Falle um eine sehr ausgedehnte, allgemeine Carcinomatose. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass der Process seinen Ausgangspunkt vom Ösophagus genommen hat; wir haben es mit einem primären Carcinom der Speiseröhre mit massenhaften Metastasen in vielen anderen Organen zu thun. Ein anderer Ausgangspunkt der Carcinomes als die Speiseröhre ist sowohl nach dem makroskopischen Verhalten als auch durch die mikroskopische Untersuchung ausgeschlossen, welche den Nachweis erbrachte, dass es sich ausschliesslich um ein Plattenepithelcarcinom handelt.

Sekundär kommt das Carcinom des Ösophagus nur als disseminirtes oder als direkt fortgesetztes — Magen — Rachen — vor; das Vorkommen eines metastatischen Speiseröhrenkrebses ist ja keineswegs ausgeschlossen, aber bis jetzt noch nicht beobachtet worden.

Sehen wir uns nun den primären Tumor näher an, so finden wir, dass der eigentliche Sitz der primären Geschwulst das mittlere und untere Drittel des Ösophagus bis herab zur Cardia ist; zwar ist auch das obere Drittel der Speiseröhre verengt, doch handelt es sich dabei um einen von aussen gegen das Lumen vordrängenden Tumor, nicht um eine carcinomatöse Entartung der Schleimhaut selbst. Bekanntlich wird das obere Speiseröhrendrittel überhaupt viel seltener vom Carcinom befallen, als die beiden unteren.

Die Form der primären Geschwulst ist eine gürtelförmige. Das ganze Rohr der Speiseröhre ist ringsum von Krebsmassen umfasst und letztere dadurch in einen cylindrischen, starrwandigen Strang verwandelt, dessen Ausdehnungs- und Zusammenziehungsfähigkeit vollkommen aufgehoben sein musste und welcher nunmehr ein äusserst enges passirbares Lumen zeigte. In Folge dieser Verengerung der Speiseröhre musste es natürlich zu den Symptomen der Stenose kommen und wie aus der Krankengeschichte ersichtlich ist, bestanden in der That schon längere Zeit hindurch bei dem Patienten Beschwerden beim Essen. Wie in den meisten derartigen Fällen findet sich auch in dem unsrigen die Schleimhaut teilweise ulcerirt; doch ist die Ulceration noch nirgends eine hochgradige.

Nach Professor Dr. v. Zenker unterscheidet man 3 Arten der sekundären Verbreitung des Speiseröhrenkrebses; nämlich die Verbreitung durch direkte Fortsetzung, durch Dissemination und durch Metastasenbildung. Alle 3 Arten finden wir auch in unserem Falle vor.

So haben wir es zunächst mit einer direkten Fortsetzung des Krebses und zwar per contiguitatem zu thun; das mediastinale Bindegewebe ist von der krebsigen Entartung durchwachsen und auch die Aorta ist von Geschwulstknoten umgeben.

Zweitens ist auch eine Verbreitung durch Dissemination vorhanden. Getrennt vom Hauptherde finden sich nämlich mehrfache bis über kirschgrosse Tumoren, welche die Schleimhaut überragen und das Lumen verengen.

Die Hauptart der Verbreitung in unserem Falle ist aber die durch Metastasenbildung in entfernteren Organen.

Wir wollen im Folgenden die Entstehungsmöglichkeiten dieser massenhaften Metastasen näher betrachten.

Bei der Metastasenbildung der Geschwülste hat man stets zu unterscheiden zwischen einer Verbreitung auf dem Wege der Blut- und der Lymphbahnen. Auch in unserem speciellen Falle müssen wir, um die Metastasenbildung in den verschiedenen Organen erklären zu können, diese Unterscheidung machen.

Wenn wir nun zunächst die Verbreitung des Carcinomes durch die Blutbahnen in's Auge fassen, so haben wir die Fragen zu beantworten, wie konnte es zur Metastasenbildung im Stromgebiet des kleinen Kreislaufes kommen und auf welchem Wege gelangten zweitens Carcinompartikel in den grossen Kreislauf, so dass es auch zu Metastasenbildung in den in seinem Bereiche liegenden Organen kommen konnte?

Die erste Frage lässt sich wohl am besten folgendermassen beantworten:

Bei Geschwülsten findet bekanntlich vielfach ein Durchbruch der Geschwulstzellen durch Gefässwände speciell durch die Wandungen von Venen statt. Die unteren Venen des Ösophagus münden nun bekanntlich durch Vermittlung der Magenvenen in die Vena porta ein; da wir es nun mit einem Carcinom des mittleren und unteren Teiles der Speiseröhre zu thun haben, welches vielfache Ulcerationen zeigt, so ist es sehr wohl denkbar, dass die Wandungen einer oder wahrscheinlich mehrerer der kleinsten oder kleineren Speiseröhren-Venen durch die

krebsige Wucherung arrodirt worden sind und dass auf diese Weise kleinste Geschwulstteilchen in die Blutbahn d. h. also in diesem Falle zunächst in den Bereich der Pfortader und durch diese natürlich in die Leber gelangten.

Eine besondere Entstehungsart muss für die Lebermetastasen angenommen werden, da sie sich von den übrigen Metastasen im Gebiete der Körperarterien so auffallend durch Massenhaftigkeit und Grösse unterscheiden. Und die leichteste und ungezwungendste Erklärung ist eben die, dass durch Vermittlung der Pfortader die Geschwulstkeime in die Leber gelangten und zu den massenhaften Metastasen führten, die sich in unserem Falle vorfinden; die spätere Besprechung des mikroskopischen Befundes wird uns lehren, dass dieser Modus thatsächlich vorhanden gewesen ist.

Auch eine andere Verbreitungsart nach der Leber hin wäre hier als Möglichkeit anzuführen, nämlich die, dass auf dem gewöhnlichen Wege in die Cava superior gelangte Geschwulstkeime, ohne in das rechte Herz zu gelangen, gegen die Richtung des Blutstromes in die Cava inferior und von da aus in die Lebervenen fallen und hier zu Metastasen auswachsen können. Dieser Modus, die retrogade Embolie, für welche Heller in seinen Versuchen mit Weizengries experimentelle Grundlage geschaffen hat, mag öfters bei der Metastasenbildung heranzuziehen sein; uns kann aber hier der sicher erwiesene Modus auf dem Wege der Pfortader genügen.

Die Weiterverbreitung des Carcinoms in dem kleinen Kreislauf ist einerseits von der Leber aus nun sehr leicht erklärlich. Schon makroskopisch konnte, wie das Sektionsprotokoll aussagt, in unserem Falle ein Durchbruch der krebsigen Lebermetastasen in die grösseren Leber-Venen konstatiert werden; wie wir später sehen werden, war

2

dies auch mikroskopisch nachzuweisen. Von den Lebervenen aus ist nun eine direkte Fortspülung von Krebsmassen durch die Vena cava inferior in's rechte Herz und von da in den kleinen Kreislauf selbstverständlich stets möglich.

Andererseits gelangten jedenfalls auch auf dem gewöhnlichen Wege Krebsteile in's rechte Herz, nämlich durch die obere Hohlvene.

So erklären sich also, wie wir gesehen haben, auf einfache Weise die Metastasen in den Organen des kleinen Kreislaufes, in Lungen und Pleura.

Gehen wir nun zur Beantwortung der zweiten Frage, zur Erklärung der Metastasen im Bereiche des grossen Kreislaufes über.

In unserem Sektionsprotokolle heisst es, dass sich in der Umgebung der grösseren Gefässe einzelne die Gefässe halbmondförmig umgebende und teilweise in sie hineinwuchernde Geschwulstknoten gefunden hätten. Da uns nun, wie wir sehen werden, auch die mikroskopische Untersuchung dies bestätigt, so kann über die Entstehung der Metastasen im Bereiche des grossen Kreislaufes kein Zweifel sein; denn, dass es sich in unserem Falle um einen Durchbruch des Carcinoms in Lungenvenen gehandelt hat, ist, wenn es auch nicht direkt bewiesen werden kann, schon deshalb das Wahrscheinlichste, weil die Venenwandungen bekanntlich weniger fest konstruirt sind, als die der Arterien und deshalb einer entgegendrängenden Wucherung einen geringeren Wiederstand bieten, als diese. Nach Arrodierung von Gefässwandungen und Einwucherung von Carcinomknoten in Venenlumina ist nun eine Verschleppung von Geschwulstpartikelchen durch den Blutstrom in's linke Herz und von da durch die Aorta in den grossen Kreislauf leicht verständlich.

Noch auf eine zweite Art könnte das Befallensein von Organen des grossen Kreislaufes erklärt werden. Wie wir gesehen haben, gelangten auf dem Wege der Vena porta, der Lebervenen, der Vena cava und des rechten Herzens Geschwulstteile in die Lungenarterien und gaben so im kleinen Kreislauf Gelegenheit zu Metastasenbildung. Es wäre nun nicht unmöglich, dass von den Lungenarterien aus kleinste, mikroskopische Geschwulstpartikelchen durch die Capillaren in die Lungenvenen gelangt sind und von da aus dann durch das linke Herz in den grossen Kreislauf gekommen wären, dass dieselben somit den ganzen kleinen Kreislauf passirt hätten. Dass dies vorkommen kann, beweisen oft Fälle, bei denen nur auf diese Weise Metastasen im Gebiete der Körperarterien ihre Erklärung finden. Auch principiell ist wohl gegen eine solche Erklärung kein schlagender Einwand möglich, besonders, wenn Metastasen von kleinzelligen Sarkomen in Frage kommen. Welche Weite Lungencapillaren erreichen können, zeigt uns das Mikroskop ja bei der Lungenhyperämie. Dabei dürfen wir aber nicht vergessen, dass die Verhältnisse für ein Carcinom und besonders für ein Plattenepithelcarcinom doch wesentlich ungünstiger liegen, allein schon wegen der bedeutenderen Grösse und der unregelmässigen Form der Zellen, denen das Passiren der vielfach geschlängelten Lungencapillaren doch nicht so leicht gelingen dürfte. Trotzdem mag dies auch beim Carcinom vorkommen; als die Regel dürfen wir es aber nicht ansehen, besonders wenn, wie in unserem Falle, die Zahl der Metastasen im Gebiete der Körperarterien eine so grosse ist. Es müssten ja unzählige einzelne Zellen die Lungencapillaren passirt haben. Ob in unserem Falle nur die erste oder auch gleichzeitig die zweite eben erwähnte Art der Ausbreitung von Geschwulstteilchen stattgefunden hat, lässt sich natürlich nicht feststellen.

Von den Organen des grossen Kreislaufes sind, wie wir gesehen haben, das Unterhautzellgewebe, die äussere Haut (Ohr), die Rippen, das Schädeldach, die Dura mater und der Dünndarm befallen.

Nachdem wir nun die erste Hauptart der Metastasenbildung nämlich die auf dem Wege der Blutbahnen sich entwickelnde besprochen haben, wollen wir nun noch die Entwicklung von Metastasen auf dem Wege der Lymphbahnen kurz betrachten.

Durch die Wurzelgebiete der Lymphbahnen, durch die Saftlücken und Saftkanälchen der Gewebe ist natürlich eine Verschleppung von Geschwulstkeimen durch die Lymphcapillaren in die grösseren Lymphgefässe und in die Lymphdrüsen immer leicht möglich und wir finden daher bei Geschwülsten, die Metastasen bilden, fast immer einige oder viele Lymphdrüsen von der betreffenden Entartung befallen. Auch in unserem Falle verhält es sich so. Wir haben eine carcinomatöse Entartung massenhafter Lymphdrüsen, sowohl in der direkten Umgebung der Speiseröhre, als auch weiter von ihr entfernt; so sind die mediastinalen, epigastrischen, sowie einzelne retroperitonale Lymphdrüsen befallen.

Im Folgenden wollen wir nun den uns vorliegenden Fall noch mikroskopisch betrachten.

Zur Vornahme der mikroskopischen Untersuchung wurden dem Ösophagus, der Leber, der Dura mater, der Lunge und Pleura und dem Carcinomknoten am linken Ohre Stücke entnommen. Dieselben wurden in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet und mit dem Mikrotome in ca. $^1/_{70}$—$^1/_{50}$ mm dicke Schnitte zerlegt. Diese Schnitte wurden sodann in Alaun-Carmin gefärbt und darauf unter Canada-Balsam als Dauerpräparate aufbewahrt.

Sehen wir uns nun die einzelnen Schnitte selbst näher an: Zunächst wurden vom Ösophagus 2 Stücke zur

mikroskopischen Untersuchung entnommen und von diesen Quer- und Längsschnitte angefertigt, um über den allgemeinen Charakter des Krebses Aufschluss zu erhalten. Die Querschnitte, welche dem oberen Teile der carcinomatös entarteten Speiseröhrenwandung entnommen wurden, ergaben das typische Bild eines medullären Plattenepithelcarcinomes, des sogenannten Markschwammes; es finden sich zwischen den carcinomatösen Epithelmassen nur wenige bindegewebige Stränge. Nirgends zeigt sich in diesen Querschnitten mehr normale Speiseröhrenschleimhaut, dagegen ist die innere Ring- und die nach aussen gelegene Längsfaserlage der Muskelschichte deutlich zu sehen, jedoch vielfach schon von carcinomatösem Gewebe durchwuchert. Eine grosse Anzahl von Gefässquerschnitten findet sich völlig von Carcinommassen ausgestopft d. h. also krebsig thrombosirt und zwar, wie aus der Dicke der muskulösen Schicht zu schliessen, der Mehrzahl nach kleinere Venen. Von dem der oberen Partie des Speiseröhrentumors entnommenen Stücke wurden Längsschnitte angefertigt und zwar gerade an der Stelle, an welcher der Tumor schon teilweise Ulceration zeigte. Der grösste Teil dieser Schnitte stellt sich ausschliesslich als Epithelwucherung dar, die auch hier wieder den Charakter des Markschwammes zeigen. Nur in den oberen Partien der Schnitte finden wir stellenweise noch die normale Schleimhaut, während über den krebsigen Partien das Epithel bereits vollständig abgestossen ist. Doch lässt sich an einzelnen Stellen noch ein Zusammenhang der krebsigen Wucherungen mit Resten des Epithels nachweisen. An den an das Carcinom angrenzenden Teilen der Speiseröhrenschleimhaut, an denen das Epithel noch erhalten ist, zeigt dasselbe ausser einer geringen Verdickung normales Verhalten. Die auf die Tunica propria folgenden, längsverlaufenden, glatten Muskelfasern der Schleimhaut sind

teilweise noch erhalten, an den meisten Stellen aber schon von Carcinomwucherung durchsetzt. Von der Submucosa ist überhaupt nichts mehr zu sehen, sie ist völlig durch Epithelmassen ersetzt. Die unter der Submucosa liegende Muscularis ist im oberen Teile der Schnitte fast vollkommen intakt erhalten; die beiden Muskelschichten, die innere Ring- und die äussere Längsfaserlage sind deutlich sichtbar und nur an einzelnen Stellen von Epithelmassen durchwuchert. Je mehr wir uns aber der eigentlichen Geschwulst selbst nähern, um so mehr verändert sich das Bild; hier sehen wir, dass die carcinomatöse Wucherung auch die Muscularis an den meisten Stellen völlig durchsetzt hat; je weiter wir die Schnitte nach unten durchmustern, um so mehr finden wir epitheliales Gewebe an Stelle der Muskelschichten getreten; überall finden sich jedoch Muskelbündel noch zwischen den Carcinommassen, so dass an diesen Stellen, die hauptsächlich im unteren Teile des Schnittes sich finden, der Tumor einen typischen, alveolären Bau zeigt, während dies in den oberen Lagen der Geschwulst infolge der Mächtigkeit der Krebswucherung weniger in die Augen fiel. Auch in diesen Schnitten sind die Gefässe vielfach vollkommen mit Carcinommassen ausgefüllt. Überall finden sich, sowohl in den Schnitten von der primären Geschwulst, als auch in denen von den verschiedensten Metastasen sehr zahlreiche Mitosen als Ausdruck des raschen Wachstumes. Endlich finden wir noch zahlreiche Zerfallsprodukte des Carcinomes; schon makroskopisch war ja an diesen Stellen ein Zerfall der Krebsmassen und dadurch bedingt eine Geschwürsbildung nachzuweisen und so sehen wir auch mikroskopisch die Epithelmassen teilweise in Verfettung, teilweise in der beim Plattenepithelkrebs ja häufig vorkommenden regressiven Veränderung der Verhornung begriffen. So finden sich vielfach die sogenannten Carcinomperlen oder Carcinomnester.

Wir hatten oben die Vermutung ausgesprochen, dass die Metastasenbildung in der Leber wohl am wahrscheinlichsten so zu Stande gekommen sein werde, dass das Geschwulstgewebe die Wandungen der unteren Speiseröhrenvenen arrodirt habe und dass so Geschwulstpartikelchen in den Kreislauf und zwar zunächst in den Bereich der Vena porta und von da in die Leber gelangt seien. Die mikroskopische Betrachtung des Speiseröhrentumors hat diese unsere Vermutung zunächst sehr wahrscheinlich gemacht. Wenn wir auch nicht direkt den Durchbruch von Krebsgewebe durch Gefässwandungen der Speiseröhre konstatiren konnten, so haben wir doch vielfach Gefässlumina von Carcinommassen ausgefüllt, thrombosirt gefunden; ein Zeichen, dass thatsächlich ein ein solcher Durchbruch stattgefunden hat; die Durchbruchsstelle selbst zu finden, ist immer eine Sache des Zufalles, wenn man nicht an Serienschnitten untersucht. Da die Geschwulst, sobald sie in das Gefässlumen durchgebrochen ist, in diesem weiterwachsen kann, ohne die Gefässwandung weiterhin zu verändern, so kann die Durchbruchsstelle ja sehr klein sein.

Verschleppungsfähige Geschwulstmassen waren also in den Wurzelgefässen der Pfortader vorhanden. Ob eine solche Verschleppung thatsächlich stattgefunden, dafür muss der Beweis von der mikroskopischen Untersuchung der Leber erwartet werden. Der histologische Befund der Leber ist folgender:

Von den zahlreichen die Leber durchsetzenden Geschwulstknoten wurden eine grosse Anzahl von Schnitten angefertigt. Alle diese Schnitte zeigen ebenfalls das typische Bild des Plattenepithelkrebses. Das noch erhaltene Lebergewebe ist in geringem Grade fettig degenerirt. Auch das Carcinomgewebe zeigt sich an vielen Stellen, teils fettig, teils schleimig entartet;

ferner finden sich auch hier wieder zahlreiche Krebsperlen.

Bereits eine flüchtige Betrachtung der sehr grossen Schnitte zeigte, dass unsere Vermutung der embolischen Verschleppung von Geschwulstkeimen in den Pfortaderästen richtig war. An den verschiedensten Stellen findet man in jedem Schnitte die Pfortaderäste von Krebszellen vollkommen ausgefüllt, die Wandung ist oft völlig intakt, oft ebenfalls bereits von Krebszellen durchsetzt. An den innerhalb der Metastasen liegenden Pfortaderästen könnte man einwenden, dass hier ebensogut ein Durchbruch der Metastasen nach der Pfortader hin angenommen werden könne, als ein Durchbruch der Krebsemboli nach der Leber. Dass unsere Deutung aber richtig ist, wird sofort klar, wenn wir die interacinösen Pfortaderäste innerhalb der weit von Metastasen entfernten, vollständig normalen Leberpartien betrachten. Auch diese sind an zahlreichen Stellen vollständig mit Krebsembolis ausgestopft, bei vollkommen intakter Gefässwandung. Oft sind diese Emboli bereits zu erheblicher Grösse angewachsen, mit der Intima verwachsen, doch überall ist die Venenwandung als solche deutlich kenntlich. Die Venen sind noch in normaler Weise von der die Leberarterien und Gallengangsäste führenden Glissonschen Kapsel umgeben. Wir haben also hier den strikten Beweis, dass die Lebermetastasen aus embolisch in den Pfortaderästen verschleppten Krebspartikeln entstanden sind.

Von den Lebermetastasen aus war, wie im Protokoll beschrieben, wiederum ein Durchbruch nach den Lebervenen erfolgt. Auch dies bestätigt die mikroskopische Untersuchung der Leber.

An verschiedenen Stellen von Gefässen, besonders schön aber an einer der Länge nach getroffenen grösseren Vene, welche innerhalb eines Geschwulstknotens liegt und

sich durch ihre Grösse als Lebervene mit Sicherheit kennzeichnet, sieht man deutlich, wie Carcinommassen die Gefässwandungen durchsetzen; von einem in der Nähe des Gefässes liegenden grösseren Carcinomknoten aus geht ein einzelner aus Krebszellen bestehender Zapfen durch die Gefäss-Adventitia und durch die Tunica media hindurch die Muskelfasern auseinanderdrängend bis dicht an die Intima heran und scheint auch diese nicht mehr ganz intakt gelassen zu haben. An einer anderen Stelle desselben Gefässes sieht man eine ganze Partie von Krebskörpern die Muskelhaut durchsetzen und gegen die Intima vordringen. Abgesehen von dieser besonders schönen Stelle finden sich auch in diesen Schnitten wieder zahlreiche Gefässlumina von Krebsgewebe ausgefüllt, so dass wir die oben vermutete Weiterverbreitung auf dem Wege der Lebervenen nach dem kleinen Kreislaufe wohl mit Recht als den wahrscheinlichsten Weg, auf dem die Metastasen in den Lungen entstanden sein können, angenommen haben.

An einzelnen Stellen scheint das ganze Gefässsystem der Leberläppchen von Krebs durchwuchert zu sein, so dass der Bau desselben eine balkenartige radiäre Anordnung zeigt. Die Leberzellen zwischen den Krebszellbalken sind schon stark atrophisch, stellenweise ganz geschwunden.

Bis hierher nun fehlt in unserer Beweisführung kein Glied. Unsere oben ausgesprochene Vermutung über die Entstehung der Metastasen ist in allen Punkten bestätigt; wo uns die makroskopische Untersuchung keine Belege brachte, konnten wir die mikroskopische Untersuchung als beweisführend heranziehen. Jetzt aber kommen wir zu einem Punkte, bei welchem uns auch diese im Stiche lässt. In der weiteren Verfolgung der metastatischen Wege werden wir überhaupt auf einzelne Lücken stossen. So ist es uns nicht gelungen, die Entstehung der Lungen-

metastasen aus in die Arterien verschleppten Krebsembolis direkt nachzuweisen. Doch ist auf diese Lücken kein besonderes Gewicht zu legen bei der Feinheit der hier in Betracht kommenden Arterien und Capillaren. Da einerseits ein Durchbruch von Krebsmassen in die Lebervenen nachgewiesen ist, andrerseits für die Lungenmetastasen auch noch eine direkte Verschleppung aus dem primären Speiseröhrenkrebs durch Vermittlung der oberen Speiseröhrenvenen und der Cava superior herangezogen werden kann, so können wir wohl die embolische Entstehung der Lungenmetastasen als erwiesen ansehen, entweder als sekundäre Knoten direkt von der Speiseröhre aus oder als tertiäre Knoten durch Vermittlung der Lebermetastasen.

Von grösserer Wichtigkeit ist für unsere Beweisführung ein anderer Punkt, nämlich eine eventuelle Beteiligung der Lungenvenen, da nur hierdurch erklärt werden kann, wie die Krebspartikel in das linke Herz und somit in den grossen Kreislauf gelangt sind, wenn man nicht die oben erwähnte Theorie annehmen will, dass die Krebszellen die Lungencapillaren passirt haben. Auch hierüber gab uns die mikroskopische Untersuchung befriedigenden Aufschluss.

Der Befund an den Lungenschnitten ist folgender:

Wir haben es auch hier wiederum mit einem Plattenepithelcarcinom zu thun, welches dieselben Charaktere zeigt, wie sie bei den Leber- und Ösophagustumoren oben schon beschrieben worden sind. Das Lungengewebe finden wir teilweise normal erhalten und nur einzelne Alveolen von Epithelgewebe ausgefüllt, teilweise aber vollkommen durch Krebswucherung ersetzt. Ferner sehen wir auch in diesen Schnitten wieder zahlreiche Gefässlumina, sowohl innerhalb der Krebsknoten, als auch in dem vollkommen normalen lufthaltigen Gewebe, mit Carcinom-

massen ausgestopft. Es ist dies für uns insofern von Wichtigkeit, weil uns dadurch sofort die Metastasenbildung in Organen des grossen Kreislaufes erklärt ist. Die Lungenmetastasen brachen in die Lungenvenen durch, vom Blutstrome wurden Krebspartikel in das linke Herz gerissen und nun im Gebiete der Körperarterien zerstreut, um hier in den verschiedensten Organen zu Tumoren auszuwachsen.

Die Organe des grossen Kreislaufes, in denen sich in unserem Falle Metastasen gebildet haben, sind, wie schon oben erwähnt, der Dünndarm, die Dura mater, das Unterhautzellgewebe, die Rippen und die äussere Haut.

Die eigenartige Ausbreitung dieser Metastasen, die grosse Zahl unregelmässig verteilter Metastasen in den verschiedensten Organen, weisen darauf hin, dass es nur die Blutbahnen sein können, welche die Verschleppung vermittelt haben; eine Ausbreitung durch die Lymphbahnen ist in dieser Weise undenkbar. Von diesen Metastasen wurden nur der in der Dura mater sitzende Geschwulstknoten und der des linken Ohres mikroskopisch untersucht. In beiden Fällen handelt es sich ebenfalls um ein echtes Plattenepithelcarcinom, von der nämlichen Beschaffenheit, wie die schon erwähnten Tumoren der anderen Organe. Der in der Dura mater sitzende Geschwulstknoten ist von spärlichen Bindegewebsbündeln durchzogen; von dem normalen Dura-Gewebe ist in den Schnitten nichts mehr zu finden. Dagegen zeigt sich der dem linken Ohre aufsitzende, warzenartige Knoten, als als ein in der äusseren Haut liegender, aber noch nicht tief in das Gewebe eindringender Krebsknoten, welcher stellenweise sehr stark gegen die Epidermis vordrängt und dieselbe kugelich vorwölbt, jedoch nirgends mit derselben irgendwie zusammenhängt. Die Epidermis überzieht ihn entweder in ihrer normalen Form oder als eine

durch die Dehnung stark verdünnte Lage, bei welcher die Papillen ausgeglichen sind. Die Form der Knoten ist, ebenso wie bei den übrigen Hautknötchen eine rundliche und zeigt eine traubenartige Gruppirung der Krebskörper. Vollgewucherte Venen oder mit Krebspartikeln embolisirte Arterien konnten nicht nachgewiesen werden.

Hiermit können wir unsere Untersuchung als abgeschlossen betrachten und es erübrigt uns nur noch, das Resultat derselben kurz zusammenzufassen.

Wir hatten uns die Aufgabe gestellt, die Entstehung der Metastasen bei diesem durch die eigentümliche Metastasenverbreitung so interessanten Falle zu verfolgen und zu erklären; es ist uns dies namentlich durch die mikroskopische Untersuchung vollständig gelungen. Die ganze metastatische Ausbreitung des Krebses von der Speiseröhre aus nach der Leber, von da aus nach den Lungen und von da aus weiter in die verschiedensten Organe des grossen Kreislaufes, also immer in der Richtung des Blutstromes unter Vermittlung krebsiger Venentrombosen und embolischer Verschleppung, liegt, nur von einzelnen unwesentlichen Lücken unterbrochen, klar vor uns. Der anfangs so complicirt erscheinende Modus erscheint so auf einfache Weise erklärt.

Es kann somit auch unser Fall als ein prägnanter Beleg für die Verschleppungstheorie der Metastasen beim Carcinom angesehen werden.

---

Zum Schlusse drängt es mich, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. v. Zenker, für die Anregung zu dieser Arbeit und sein allzeit freundliches Ent-

gegenkommen, sowie Herrn Dr. K. Zenker, 1. Assistenten am hiesigen pathologischen Institut für seine liebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

---

## Litteratur.

Virchow: Die krankhaften Geschwülste, Berlin 1863.

v. Zenker u. v. Ziemsen: Krankheiten des Ösophagus. Handbuch der spec. Pathologie und Therapie.

Hamburger: Klinik der Ösophagus-Krankheiten.

Hauser: Das Cylinderepithel-Carcinom des Magens und Dickdarms.

Ziegler: Lehrbuch der allgemeinen und speciellen pathologischen Anatomie.

Birch-Hirschfeld: Lehrbuch der allgemeinen und speciellen pathologischen Anatomie.